

Bilateralt bortfall av horisontell vestibulo-okulär reflex

ETT TIDIGT OCH SPECIFIKT KLINISKT TECKEN VID WERNICKES ENCEFALOPATI

Jonatan Salzer, med dr, ST-läkare, institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet
 ● jonatan.salzer@umu.se

Jan Zizka, professor, överläkare, bild- och funktionsmedicin; Västerbottens läns landsting; båda Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Mikael Karlberg, docent, överläkare, avdelningen för ÖNH-sjukdomar; institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet; Skånes universitetssjukhus

Wernickes encefalopati är ett potentiellt reversibelt förvirringstillstånd karaktäriserat av konfusion, ataxi och ögonmotorikrubbningar [1]. Orsaken är brist på vitamin B₁ (tiamin) på grund av malnutrition. Neuropatologiskt föreligger skador i bl a talamus, mamillarkroppar, kranialnervskärnor och cerebellum [2]. Ett flertal riskfaktorer finns beskrivna, t ex alkoholmissbruk, gastrisk bypass och hyperemesis gravidarum, samtliga med malnutrition som gemensam nämnare [3].

Även om en patient med klassisk Wernickes encefalopati ofta uppvisar alla symtom förenliga med diagnosen, förekommer förstadier och delvis utvecklade tillstånd. Man har på senare tid intresserat sig allt mer för ögonmotorikavvikelserna i tidig fas av sjukdomen, och flera fallrapporter beskriver patienter som saknar ataxi och konfusion men företer ögonmotorikstörningar, har låga tiaminnivåer i blod och riskfaktorer för tiaminbrist och som svarar prompt på tiaminbehandling [4].

Vi beskriver här två män med mer fulminant utvecklad Wernickes encefalopati med detaljerade data från upprepade ögonmotorikundersökningar. Fallen illustrerar att noggrann kartläggning av den vestibulo-okulära reflexen med kvantitativ testning av alla sex bäggångar kan ge tidigt stöd för diagnosen.

Den vestibulo-okulära reflexen

Det vestibulära impulstestet (head impulse test; HIT) beskrevs redan 1988 [5]. Om man passivt med hög acceleration vrider en persons huvud och samtidigt ber personen fixera ett föremål med blicken kommer den vestibulo-okulära reflexen att vrida ögonen åt motsatt håll och personen släpper inte föremålet med blicken. Om man gör detsamma med en person med kraftigt nedsatt vestibulär funktion finns det ingen vestibulo-okulär reflex som kan vrida ögonen. I stället följer personens ögon med huvudets vridning, och efter ca 150–200 millisekunder gör personen en återställningssackad för att på nytt fixera föremålet. Denna återställningssackad kan undersökaren upptäcka, och den utgör då ett indirekt kliniskt tecken på nedsatt vestibulo-okulär reflex.

Med modern digital kamerateknik kan huvudets och ögonens rörelser under själva huvudvridningen spelas in, analyseras och kvantifieras [6]. Vid en perfekt fungerande vestibulo-okulär reflex rör sig huvudet och ögonen med samma hastighet men åt motsatta håll. Reflexens funktionsnivå bestäms som en förstärkningskvot (gain), vilken är ögonens rörelse-

hastighet delad med huvudets rörelsehastighet. Förstärkningskvoten är 1,0 vid en perfekt fungerande reflex. Vid en icke-fungerande vestibulo-okulär reflex rör sig ögonen långsammare eller inte alls i förhållande till huvudet under huvudvridningen. Förstärkningskvoten blir då lägre än 1,0, vanligen lägre än ca 0,7 för att betecknas som patologisk.

Den vestibulo-okulära reflexen går från innerörats bäggångar via balansnerven till vestibulariskärnorna i hjärnstammen. Där omkopplas den till ögonmotorikkärnorna högre upp i mellanhjärnan och från dem till ögonmusklerna. De horisontella bäggångarna känner av acceleration (rotation) i det horisontella planet, medan de två vertikala bäggångarna är känsliga för rotation i planet mittemellan sagittal- och frontalplanen. Horisontell vestibulo-okulär reflex omkopplas i de mediala vestibulariskärnorna, medan vertikal vestibulo-okulär reflex kopplas om i de laterala.

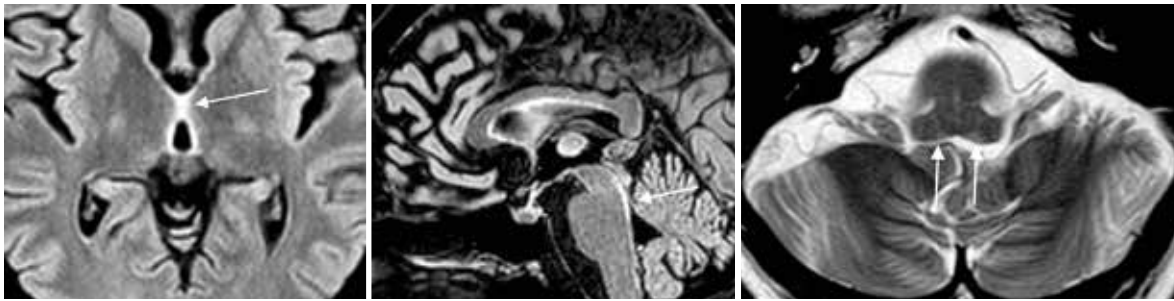
Detta ger anatomiska förutsättningar för att horisontell och vertikal reflex kan påverkas olika vid tiaminbrist. Enligt neuropatologiska djurstudier är de mediala vestibulariskärnorna, med sitt ytliga läge i relation till likvorrummet, mer sårbara för tiaminbrist än andra delar av balanssystemet [7, 8].

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En 48 år gammal man med alkoholöverkonsumtion inkom till akutmottagningen efter 3 veckors avhållsamhet från alkohol. Fem dagar tidigare hade balansnedsättning och diffus synpåverkan debuterat. I status på akutmottagningen företedde mannen bilateral abducensparet samt uttalad balansnedsättning

HUVUDBUDSKAP

- Wernickes encefalopati är ett behandlingsbart och reversibelt tillstånd orsakat av brist på tiamin (vitamin B₁).
- Snabb diagnos och tidigt insatt behandling förbättrar prognosen.
- Klassiskt beskrivna ögonmotorikrubbningar inkluderar nystagmus och abducensparet.
- Den på senare tid beskrivna, för tillståndet typiska bilden med bilateralt bortfall av horisontell vestibulo-okulär reflex testas lämpligen med kliniskt vestibulärt impulstest (head impulse test; HIT) eller ännu hellre video-HIT (vHIT).
- Undersökning med HIT/vHIT tidigt i förloppet bidrar till att öka den diagnostiska säkerheten.



Figur 1. MR-hjärna från mannen i fall 1. Till vänster: FLAIR-sekvens med patologisk signalintensitet subependymalt kring tredje ventrikeln inklusive adhaesio interthalamica. Mitten: FLAIR-sekvens med ett tunt lager hög-signaliserande vävnad kring akvedukten och fjärde ventrikeln. Till höger: T2-viktad bild med ökad signalintensitet i den pontomedullära kopplingen, posteriori i hjärnstammen på platsen för de mediala vestibulariskärnorna.

som omöjliggjorde testning i stående. Mannen lades in på grund av misstanke om Wernickes encefalopati och erhöll intravenös tiaminbehandling 500 mg \times 3 i 2 dygn, därefter 250 mg \times 3 i 4 dygn innan man övergick till oral behandling.

En MR-undersökning med kontrast av hjärnan visade på FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-sekvensbilder patologiskt hög signal subependymalt inferiort i tredje ventrikeln, i akvedukten och i mediala hypotalamus bilateralt (Figur 1). Vestibulärt impulstest med videospelning (vHIT) (Synapsys, Marseille) dagen efter inläggning visade selektivt bilateralt bortfall av horisontell vestibulo-okulär reflex (Figur 2).

Videospelning av ögonmotorikundersökning visade kraftig riktningväxlande blickriktningstulöst horisontell och uppåtstående nystagmus och en perverterad huvudskakningsnystagmus, som slog i vertikal riktning efter horisontell huvudskakning (<https://youtu.be/qkTzkiTVmTE>). Minnesfunktionerna bedömdes som normala.

Vid klinisk uppföljning 7 veckor senare var balansbesvären tydligt förbättrade och mannen gick utan problem längre sträckor på plan mark. Mannens nystagmus hade minskat i intensitet. Det selektiva bortfallet av de laterala bäggångarnas vestibulo-okulära reflex kvarstod, men mindre uttalat.

Fall 2. En 54-årig man sökte via akutmottagningen vård på grund av nedsatt balans, dubbelseende och gene-

rellt nedsatt finmotorik. Anamnesen var något svår-fångad, men debuten av symtomen låg sannolikt några månader tillbaka i tiden, och det verkade troligt att han erfarit en successiv försämring sedan dess. Om man såg tillbaka i journalen hade han också tappat ca 20 kg i vikt de senaste 2 åren.

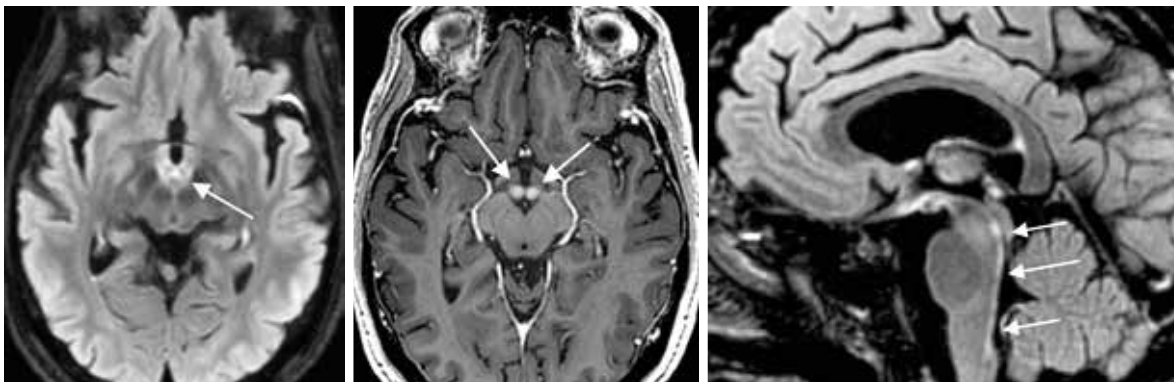
I bakgrunden hade mannen alkoholöverkonsumtion, hypertoni, hyperlipidemi och TIA samt upprepade trauman med instabila halsryggsfrakturer och hjärnskakningar.

På akutmottagningen gav mannen ett förvirrat intryck och hade svårt att redogöra för sina symtom. I neurologiskt status förelåg bilateral abducensparet samt subjektivt dubbelseende i alla blickriktningar. Vid finger-näs-test hade han stora svårigheter att träffa nästippen bilateralt.

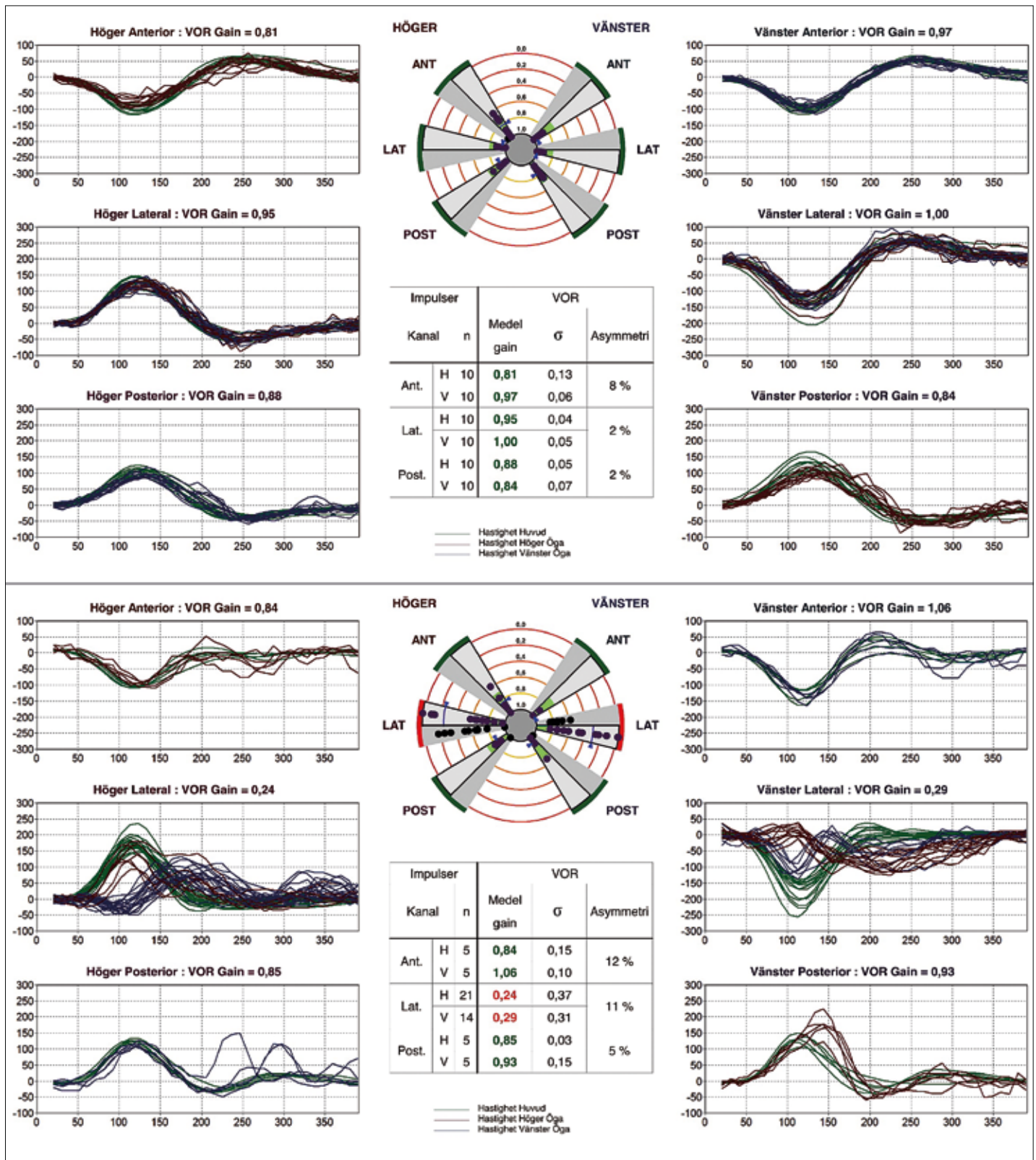
Mannen lades in med intravenös tiaminbehandling på grund av misstanke om Wernickes encefalopati (han uppfyllde samtliga 4 kriterier enligt European Federation of Neurological Societies [EFNS], Fakta 1).

MR-undersökning av hjärnan visade kontrastuppladdning i mamillarkropparna bilateralt samt ett flertal andra för tillståndet typiska fynd, vilka kunde anses bekräfta diagnosen (Figur 3).

På avdelningen upprepades dagen efter inläggning (ca 15 timmar efter administration av den första tiamindosen) ögonmotorikundersökningen med videofrenzelinspelning (<https://youtu.be/KN5C-8WqIE0>) samt vHIT. En riktningväxlande blickrikt-



Figur 3. MR-hjärna från mannen i fall 2. Till vänster: FLAIR-sekvens med bilateralt patologisk signalintensitet i mamillarkropparna (minnesstörning). Mitten: T1-viktad bild med kontrast som visar bilateral kraftig kontrastladdning i mamillarkropparna (minnesstörning). Till höger: FLAIR-sekvens med patologisk signalintensitet i bakre kanten av hjärnstammen (nystagmus, abducensparet, bortfall av horisontell vestibulo-okulär reflex).



Figur 2. Vestibulärt impulstest med videospelning (vHIT) för samtliga 6 bäggångar hos en frisk person (överst) och hos mannen i fallbeskrivning 1 (nederst). Testet utförs genom att undersökaren snabbt vridet personens huvud medan denne ombeds att fixera ett föremål med blicken. Den friska försökspersonen behåller fixationen genom hela rörelsen i riktning mot alla sex bäggångar. Ögonens (blåa och röda) vinkelhastighetskurvor följer elegant huvudets (gröna) vinkelhastighetskurvor och förstärkningskvoten (gain) är nära 1 för alla bäggångarna. Hos mannen med Wernicke's encefalopati följer ögonens kurvor inte huvudets för de två horisontella/laterala bäggångarna. Detta talar för utslagen eller nedsatt vestibulo-okulär reflex (VOR), och förstärkningskvoten, som ska vara nära 1, är under 0,3 för dessa bäggångar. Vestibulo-okulär reflex för de fyra vertikala bäggångarna är normal med förstärkningskvot kring 1.

FAKTA 1. Diagnoskriterier och behandlingsförslag vid Wernickes encefalopati enligt EFNS [3]

DIAGNOS

Minst två av följande:

- nutitionsstörning
- ögonsymtom (extern oftalmoplegi eller nystagmus)
- ataxi, balansstörning
- konfusion/medvetandesänkning eller minnesstörning.

BEHANDLING

Intravenöst tiamin 200 mg ges som långsam infusion $\times 3$ till dess ingen förbättring ses.

Royal College of Physicians i England föreslår intravenös tiaminbehandling med 500 mg $\times 3$, således en betydligt högre dos, och skriver till och med »Failure to enact this protocol risks litigation if the patient develops WE...« [9].

PROFYLAX

Till alla i riskzonen att utveckla Wernickes encefalopati, dvs alla med misstänkt eller verifierad malnutrition som läggs in på sjukhus, ges intravenöst tiamin 100 mg som långsam infusion $\times 2$ till dess näringsintaget är normalt.

ningsutlöst horisontell nystagmus utan tydligt vertikalt inslag förelåg. Abducenspareserna hade försvunnit. vHIT kunde inte utföras med tillräckligt antal impulser för de horisontella bäggångarna och inte alls för de vertikala bäggångarna, med anledning av den tidigare beskrivna nackproblematiken. De fåtal impulser som lyckades genomföras visade att den vestibulo-okulära reflexen var helt utslagen för de bägge horisontella bäggångarna med korigerande sackad (<https://youtu.be/KN5C-8WqIE0>). Malignitetsscreening utföll negativ.

Mannen fortsatte erhålla tiamin intravenöst i dosen 200 mg $\times 3$ intravenöst i ca 1 vecka, därefter 100 mg $\times 2$ intravenöst i några dagar innan man övergick till peroral substitutionsbehandling.

Ögonmotorikavvikelserna och ataxin försvann helt efter ca 1 veckas inläggande vård. Mini-mental test (MMT) utfördes 2 gånger på avdelningen, med resultatet 20/30 och 21/30; särskilt tidsorientering och fördröjd återgivning gav avdrag. Ingen förbättring av minnesfunktionerna sågs under den månad patienten låg inlagd. Sannolikt förelåg ett mer kroniskt demenstillstånd, möjligen Korsakovs demens som reststillstånd efter Wernickes encefalopati.

Mannen skrevs så småningom ut till ett behandlingsshem för fortsatt vård för sitt alkoholmissbruk.

DISKUSSION

En nyligen publicerad samling av fallbeskrivningar går igenom detaljerade data om ögonmotorikstörningar vid Wernickes encefalopati. I denna framgår att alla 17 rapporterade fall hade spontan- eller blickrättningsutlöst nystagmus. Bland de patienter som testats med kvantitativa test av vestibulo-okulär reflex (14 av 17) hade samtliga selektivt bortfall av horisontell vestibulo-okulär reflex [8]. Nyttillkommet bilateralt bortfall av horisontell vestibulo-okulär reflex

utan hörselpåverkan är mycket ovanligt och ses, förutom vid Wernickes encefalopati, i princip bara som resultat av ototoxicitet efter aminoglykosidbehandling med t ex gentamicin [4].

I ett av de beskrivna fallen liknade det kliniska insjuknandet akut vestibulärt syndrom med akut påkommen yrsel, kräkningar och gångsvårigheter samt ögonmotorikstörningar (fall 2 i referens 2) [8]. Provtagning bekräftade låga tiaminnivåer - kvinnan led av malnutrition - och symtomen och fynden (inklusive det bilaterala bortfallet av horisontell vestibulo-okulär reflex) gick i regress efter inledd tiaminbehandling.

Metodens plats i diagnostiken

Undersökning av horisontell vestibulo-okulär reflex kan bidra till tidigare diagnos vid Wernickes encefalopati. Även om tillståndet fullt utvecklat är mycket karaktäristiskt (Fakta 1), finns det sannolikt förstadier där den kliniska bilden inte är lika tydlig. Detta illustreras av vårt fall 1, där minnesstörning saknades, och av fallbeskrivningen i litteraturen där den kliniska bilden liknade akut vestibulärt syndrom [8].

Metoden är lättillgänglig och enkel att utföra, varför den sannolikt bör ha en mer framträdande plats i diagnostiken av Wernickes encefalopati. Det saknas dock prospektiva studier som utvärderar metodens värde i tillägg till nuvarande diagnoskriterier (Fakta 1).

KONKLUSION

Fallen ovan visar hur man vid misstanke om Wernickes encefalopati kan stärka denna med hjälp av noggrann undersökning av ögonmotorikavvikelser. En bilateralt utslagen horisontell vestibulo-okulär reflex utan påverkan på de vertikala bäggångarna tillsammans med klinisk misstanke bör alltid leda till kraftfull tiamin substitution medan eventuell utredning för andra potentiella orsaker fortgår. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jonatan Salzer har mottagit forskningsstöd i form av medicinteknisk utrustning för undersökning av ögonmotorik från Synapsys. Mikael Karlberg har erhållit ekonomisk ersättning från AstraZeneca, Oticon, Medical Need och Interacoustics för utbildningar och föreläsningar samt verkat som oavlönad medicinsk rådgivare för Synphora.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FEP4

REFERENSER

1. Ajob L, Brännström I, Ott M, et al. ABC om Wernickes encefalopati. *Läkartidningen*. 2017;114:ELZT.
2. Kril JJ, Harper CG. Neuroanatomy and neuropathology associated with Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(2):72-80.
3. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, et al; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1408-18.
4. Kattah JC, Dhanani SS, Pula JH, et al. Vestibular signs of thiamine deficiency during the early phase of suspected Wernicke encephalopathy. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(6):460-7.
5. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988;45(7):737-9.
6. Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al. Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1164:486-91.
7. Witt ED, Goldman-Rakic PS. Intermittent thiamine deficiency in the rhesus monkey. I. Progression of neurological signs and neuroanatomical lesions. *Ann Neurol*. 1983;13(4):376-95.
8. Lee SH, Kim SH, Kim JM, et al. Vestibular dysfunction in Wernicke's encephalopathy: predominant impairment of the horizontal semicircular canals. *Front Neurol*. 2018;9:141.
9. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, et al; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol*. 2002;37(6):513-21.

SUMMARY

Bilateral loss of the horizontal vestibulo-ocular reflex in Wernicke encephalopathy – a specific and early clinical sign

Wernicke encephalopathy is a condition in which thiamine deficiency causes cognitive dysfunction, ataxia and eye motor abnormalities. The condition is potentially reversible if treated with high doses of intravenous thiamine (vitamin B₁). The video head impulse test, in which the vestibulo-ocular reflex is tested, can reveal an early specific sign of selective dysfunction in the medial vestibular nuclei by demonstrating selective dysfunction of the horizontal vestibulo-ocular reflex. We present two cases with clinical and neuroradiological findings consistent with Wernicke encephalopathy where such oculomotor findings were detected.